

# Utjecaj endokrinih disruptora na reproduktivno zdravlje žena

---

**Mandić, Tinamarel**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:219227>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tinamarel Mandić**

**Utjecaj endokrinih disruptora na reproduktivno  
zdravlje žena**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za zdravstvenu ekologiju i medicinu rada ŠNZ Andrija Štampar i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Jagode Doko Jelinić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: prof.dr.sc. Jagoda Doko Jelinić

## Popis i objašnjenje kratica

ADHA (eng. Attention Deficit and Hyperactivity Disorder) -poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje

BBP-n-benzil butil ftalat

DDE-diklor difenil dikloretilen

DDT-diklor difenil trikloretan

DES-dietil stilbestrol

DEHP-dietil heksil ftalat

DiNP-diisononil ftalat

GnRH (eng. gonadotropin releasing hormone)-gonadotropin oslobađajući hormon

HBCDD-1,2,5,6,9,10-heksabromo ciklodekan

lindan- gama-heksaklor cikloheksan

MDK-maksimalna dopuštena koncentracija

PBB- polibromirani bifenili

PBDE- polibromirani difenil eteri

PCB-poliklorirani bifenil

PCOS (eng. polycystic ovary syndrome.)-sindrom policističnih jajnika

PFOA-perfluorokarboksilna kiselina

PFOS- perfluorooktan sulfonat/-sulfonična kiselina

POP- perzistentni organski polutant

SCCP (eng. short chain chlorinated parafins)- klorirani parafini kratkog lanca

TBT- bis(tri-n-butiltin)oksid /tributiltin

TPP- trifenil fosfat

tributiltin-bis(tri-n-butiltin)oksid

WHO (eng. World Health Organization)- Svjetska zdravstvena organizacija

Sadržaj

Sažetak

Summary

|  |    |
|--|----|
| 1. Uvod.....   | 1  |
| 2. Endokrini disruptori.....   | 2  |
| 2.1. Mehanizam djelovanja endokrinih disruptora.....                       | 3  |
| 3. Izloženost endokrinim disruptorima.....                                 | 9  |
| 3.1. Izloženost životinjskog svijeta endokrinim disruptorima.....          | 12 |
| 3.2. Izloženost ljudi endokrinim disruptorima.....                         | 14 |
| 4. Utjecaj endokrinih disruptora na zdravlje ljudi.....                    | 17 |
| 5. Utjecaj endokrinih disruptora na reproduktivno zdravlje žena.....       | 19 |
| 5.1. Pubertet.....   | 19 |
| 5.2.. Neplodnost, poteškoće sa zanošenjem i patološki ishodi trudnoće...21 |    |
| 5.3. Sindrom policističnih jajnika (PCOS).....                             | 22 |
| 5.4. Dobročudni tumori maternice.....                                      | 22 |
| 5.5. Endometrioza.....   | 23 |
| 6. Zaključak.....  | 24 |
| 7. Zahvale.....  | 25 |
| 8. Literatura.....   | 26 |
| 9. Životopis.....  | 33 |

## Sažetak

Uredna hormonska regulacija je važna za reproduktivno zdravlje. Brojna laboratorijska i epidemiološka istraživanja bave se ulogom endokrinih disruptora u razvoju preuranjenog puberteta, prijevremenog razvoja dojke, u nastanku fibroida (PCB), endometrioze (ftalati i dioksini), PCOSa ili neplodnosti. Rezultati su ograničeni i proturječni. Dokazano je da su potencijalni endokrini disruptori, kao što su kadmij i organofosfatni pesticidi povezani s povećanim rizikom od pobačaja, prijevremenim porođajem i smanjenim fetalnim rastom. Endokrini disruptori su egzogene kemikalije ili kemijske smjese koje mogu interferirati s mnogim aspektima hormonskog djelovanja bilo da utječu izravno na hormone, ili neizravno uplitanjem u njihov metabolizam. Kemijska potentnost na hormonski sustav ovisi o brojnim čimbenicima, jedan od najvažnijih je broj i dostupnost receptora. Endokrini disruptori uzrokuju najviše poremećaja tijekom razvoja tkiva. Proizvode nelinearan i nemonoton učinak ovisan o dozi in vitro i in vivo. Nadalje, važno je imati na umu da smjesa endokrinih disruptora u niskim dozama može proizvesti efekt aditivnog učinka.

Postoje mnoge rupe u našem znanju o endokrinim disruptorima i njihovim učincima na ženski reproduktivni sustav. Mnoge mehanizme i dalje slabo razumijemo. Malen je broj dosad ispitanih kemikalija. Krajnji učinci izmjereni in vitro nisu primjereni za otkrivanje mogućih uloga endokrinih disruptora u povećanju broja poremećaja ženskog reproduktivnog sustava.

Potrebne su bolje informacije o tome kako i kada je nužno omesti djelovanje endokrinih disruptora s ciljem smanjenja izloženosti tijekom razvoja i sprječavanja pojave bolesti. Jasan primjer uspjeha je primarna prevencija kroz kontrolu ekspozicije. Suočeni smo s gorućom potrebom o nastojanju da se sadašnje znanje poboljša u svrhu očuvanja zdravlja ljudi i divljih životinja te prevencije bolesti uzrokovanih ekološkim čimbenicima.

Ključne riječi: reproduktivno zdravlje žena, endokrini disruptor, okoliš

## Summary

Normal hormonal signalling at these times is critical to future reproductive health. However, there is limited and conflicting experimental and epidemiological evidence to support a role of endocrine disrupting chemicals in premature puberty, breast development, in causing fibroids (PCBs), endometriosis (phthalates and dioxins), PCOS and infertility. Also, there is limited evidence that potential endocrine disruptors such as cadmium, and organophosphate pesticides are associated with the increased risk of miscarriage, preterm delivery and reduced foetal growth. Endocrine disruptors are exogenous chemicals or chemical mixtures that can interfere with many aspects of hormone action either influencing directly the hormone, or indirectly by interfering with its metabolism. Chemical potency on a hormone system is dependent upon many factors including receptor abundance etc. Though sensitivity to endocrine disruption is the highest during tissue development, endocrine disrupting chemicals produce non-linear dose responses both in vitro and in vivo. Furthermore, it is important to note that endocrine disruptors at low doses can produce additive effects.

There are many gaps in our knowledge of endocrine disruption and its effects on female reproductive system. Many of the mechanisms are still poorly understood and the number of examined chemicals is small. Moreover, endocrine endpoints measured in vitro are not adequate to detect possible roles of endocrine disrupting chemicals in inducing great number of the female reproductive disorders and diseases.

Better information on how and when endocrine disrupting chemicals act is needed to reduce exposures during development and prevent disease from occurring. A clear example of success is primary prevention through exposure control. We have identified new emerging need to take the advantage of current knowledge to improve human and wildlife health by prevention environmentally induced diseases.

**KEYWORDS:** reproductive health women, endocrine, disruptor, environmental,

## 1. UVOD

U današnjem ubrzanom i modernom svijetu, kada je društvo na pragu četvrte industrijske revolucije, svjedoci smo velikih globalnih promjena koje se očituju i na zdravlje ukupne svjetske populacije. Odavno uočena povezanost između visokog ekonomskog standarda, gospodarske razvijenosti države i porasta kroničnih nezaraznih bolesti i dalje postoji. Posljedica toga je tendencija porasta incidencije i prevalencije bolesti kao što su dijabetes tip 2, kardiovaskularne bolesti, razni karcinomi, astma, pretilost, neurobihevioralni poremećaji, neplodnost, genitalne malformacije, patološki ishodi trudnoće i mnoge druge.

Ljudsko zdravlje prvenstveno ovisi o dobrom i nesmetanom funkcioniranju endokrinog sustava kojim se regulira oslobađanje određenih hormona. Moderan način života na mnoge načine ugrožava optimalnu funkciju endokrinih žlijezda. Živimo u svijetu u kojem su kemijske tvari koje je proizveo čovjek sastavni dio našeg svakodnevnog života. Neke od tih kemijskih tvari mogu djelovati na endokrini sustav i interferirati s važnim razvojnim procesima ljudi i šire. Male fluktuacije u razini hormona mogu u organizmu izazvati velike patofiziološke promjene.

Suočeni s mnogim nejasnoćama, znanstvenici su usmjerili svoja istraživanja na pronalaženje uzroka toga fenomena. Potaknuti uočenim promjenama u životinjskom svijetu, uzrokovanim različitim onečišćenjima, primijetili su sličan obrazac povezanosti između porasta poremećaja, u čijoj patofiziološkoj podlozi postoji utjecaj hormona, i izloženosti brojnim umjetno proizvedenim kemijskim tvarima.

Zbog velike pažnje koju trenutačno svjetska znanost posvećuje istraživanjima o endokrinim disruptorima te osobne znatiželje i interesa o istom gorućem problemu, u ovom radu ću sažeti dosadašnja saznanja o mogućoj povezanosti izloženosti endokrinim disruptorima i poremećajima reproduktivnog zdravlja žena koji su zadnjih desetljeća u porastu.



## 2. ENDOKRINI DISRUPTORI

Endokrini disruptori su egzogene tvari ili smjesa tvari koje ulaskom u organizam imaju sposobnost uplitanja u funkcioniranje endokrinog sustava, s posljedicom narušavanja njegovog rada i uzrokovanja brojnih štetnih učinaka na organizam, njegovo potomstvo i cjelokupnu populaciju (IPCS 2002). Endokrini disruptori nazivaju se i okolišnim hormonima.

Endokrini disruptori imaju složeni učinak na endokrini sustav jer utječu izravno na funkciju ili funkcije endokrinih žlijezda, njihovih hormona i receptora, čime zapravo uzrokuju pravu kaskadu promjena i poremećaja u organizmu jer negativno djeluju na reproduktivne funkcije i fetalni razvoj, nervni sustav, ponašanje, imunološki sustav, metabolizam, jetru, kosti kao i na brojne druge organe, žlijezde i tkiva.

Tijekom proteklih stotinu godina dramatično se povećao broj kemijskih tvari i njihovih mješavina koje mogu oponašati učinke prirodnih hormona, a nalaze se u predmetima koji se upotrebljavaju u svakidašnjem životu (plastične boce, limenke za hranu, deterdženti, igračke, kozmetika, lijekovi, hrana itd.).

S obzirom na sveprisutnost prirodnih i stalnu proizvodnju novih sintetskih tvari, teško je odrediti točan broj kemijskih tvari kojima se može pripisati atribut endokrinog disruptora. Za 800 kemijskih spojeva se zna ili sumnja da mogu interferirati sa sintezom hormona, njihovom konverzijom ili hormonskim receptorima (Diamanti-Kandarakis et al. 2009). Nažalost, samo je mali broj tvari iz te skupine dovoljno istražen, da se sa sigurnošću mogu navesti točno određene posljedice koje izazivaju u organizmu nakon izloženosti u određenoj dozi kroz određeni vremenski period.

Bez zdravog endokrinog sustava, ljudi i životinje ne mogu se razmnožavati niti normalno razvijati. Glavni dokazi koji potpiruju zabrinutost oko endokrinih disruptora i njihova djelovanja su: porast trenda obolijevanja od bolesti koje su u svojoj patofiziologiji povezane s hormonalnom disfunkcijom, pojava endokrinih poremećaja u životinja i laboratorijska istraživanja koja su identificirala pojedine tvari sa svojstvima endokrinih disruptora i njihovom povezanosti s određenim patološkim ishodima.

Značajan porast bolesti vezanih uz endokrini sustav posljednjih desetljeća u čitavom svijetu sugerira da u etiologiji postoje još neidentificirani okolišni čimbenici. Sve te bolesti imaju genetsku i okolišnu podlogu. Budući da je nemoguće da su samo geni odgovorni za porast incidencije u tako kratkom razdoblju, potrebno je u tome shvatiti ulogu okolišnih čimbenika. Sve ove činjenice, zajedno sa spoznajom da je u velikom broju slučajeva zahvaćen endokrini sustav, upućuju da bi se moglo raditi o endokrinim disruptorima (Kortenkamp et al. 2011). Posebno zabrinjava činjenica da izloženost endokrinim disruptorima u ranom razvoju može imati trajne i nepopravljive posljedice koje se ne moraju očitovati odmah, nego tek kasnije tijekom života (Skakkebaek et al. 2011).

Dovoljno znanstveno utemeljenih dokaza kojima bi se objasnila uzročno-posljedična veza između okoliša i endokrinih poremećaja još uvijek nema, tako da se pouzdano ne može reći koliko doprinose njihovom razvoju (Kortenkamp et al. 2011). Europska Unija do 2011. godine uložila je oko 150 milijardi eura na istraživanja učinaka endokrinih disruptora na zdravlje. Brojna laboratorijska istraživanja podupiru ideju o utjecaju endokrinih disruptora na razvoj endometrioze, sindroma policističnih jajnika (PCOS), karcinoma dojke, fibroida na maternici i mnogih drugih bolesti nepovezanih sa reproduktivnim zdravljem. Potvrda doprinosa endokrinih disruptora kao okolišnih rizičnih čimbenika u nastanku tih poremećaja, utjecala bi na razvoj i primjenu mjera primarne prevencije što bi rezultiralo financijskim uštedama (European Environment Agency 2012).

## **2.1. Mehanizam djelovanja endokrinih disruptora**

Djelovanje endokrinih disruptora predstavlja jedinstven oblik toksičnosti. Upliću se u djelovanje hormona na dva načina: direktnim utjecajem na membranske i nuklearne receptore ili indirektnim utjecajem na neke od proteina kojima je funkcija osigurati dostatnu razinu hormona u pravo vrijeme na pravom mjestu. Zadaća tih proteina može biti sinteza hormona koji putem enzimske aktivnosti sudjeluju u samoj proizvodnji hormona, zatim mogu biti membranski transporteri koji omogućuju ulaz i izlaz iz stanica ili pak proteinski nosači kojima je zadaća prijenos hormona putem krvotoka do ciljanog mjesta djelovanja. Endokrini disruptori mogu uzrokovati

poremećaj u vidu smanjenja ili porasti djelovanja nekog hormona na ciljanim stanicama istim mehanizmima kojima u konačnici djeluju i mnoge bolesti ili genetski poremećaji izazivajući određenu promjenu u organizmu.

Njihovo djelovanje se očituje na svim sustavima u organizmu bez iznimke, a vremenski period djelovanja započinje već sa začecem i nastavlja se tijekom cijeloga života. Jedino promjenljivo je intenzitet djelovanja tijekom različitih razvojnih faza, pri čemu se kao kritična razdoblja, u kojima je njihovo djelovanje najizraženije, ističu intrauterini razvoj, djetinjstvo i fertilna dob.

Hormoni i endokrini disruptori imaju mnogo zajedničkih osobina koje su svojstvene samo njima (tablica 1). Upravo ta sličnost s hormonima im omogućava upletanje u rad endokrinog sustava kao egzogenih spojeva. Endokrini disruptori se mogu umiješati u rad endokrinog sustava na razini receptora pa su bitne dvije komponente njihova djelovanja: afinitet receptora prema pojedinim spojevima te potentnost tih spojeva u izazivanju reakcije na odgovarajućem receptoru. Još uvijek se ne zna dovoljno o ovome problemu. Generalno se može uzeti da hormonski receptori imaju viši afinitet prema svojim prirodnim ligandima u odnosu na afinitet prema endokrinim disruptorima.

Postoji nekoliko iznimaka. Nađeni su i disruptori koji će imati isti ili čak veći afinitet prema nekom receptoru u odnosu na njegov prirodni ligand. Posebno se ističe odnos retinoid X receptora i tributiltina koji je njegov najpotentniji agonist (Grun & Blumberg 2006). Dio molekule disruptora koji omogućuje vezanje na receptor ne mora ujedno kontrolirati i njenu sposobnost aktivacije receptora. Tkivna specifičnost je još jedno svojstvo koje dijele sa hormonima. Princip na kojem se zasniva je brojnost i rasprostranjenost pojedinih receptora na točno određenim stanicama. Time posredno određuju sposobnost djelovanja endokrinih disruptora na određene vrste tkiva i upletanje u njihov metabolizam.

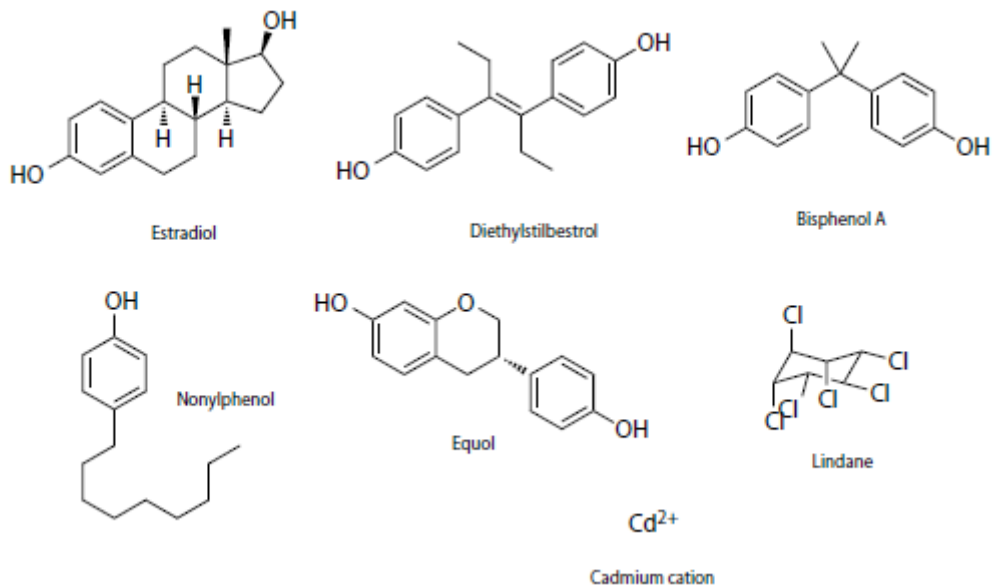
Neke kemijske tvari mogu interferirati s endokrinim sustavom u svom izvornom obliku. Druge prolaze metaboličku transformaciju u organizmu ili su abiotički promijenjene u okolišu, pa endokrinu aktivnost postižu kao jedan ili više metaboličkih produkata.

Tablica 1. Usporedba djelovanja hormona i endokrinih disruptora

| Hormoni  | Endokrini disruptori   |
|--|--|
| djeluju preko receptora  | samo neki djeluju preko hormonskog receptora   |
| neki imaju više receptora  | uzrokuju abnormalnu funkciju receptora   |
| razredi i podskupine tkivnospecifičnih receptora                         | specifičan oblik interakcije   |
| vežu se slično sa svim podtipovima receptora                             | nije do kraja definirano   |
| djeluju u malim dozama   | samo neki djeluju u malim dozama   |
| razina u krvi uvijek je odraz aktivnost                                  | razina u krvi uvijek odraz aktivnost   |
| može biti vezan za serumske proteine s malim postotkom slobodne frakcije | može biti vezan za serumske proteine, utjecaj na razinu hormona u krvi ne mora se odraziti na djelovanje hormona |
| nema bioakumulacije  | bioakumulacija   |
| nelinearan učinak ovisan o dozi  | nelinearan učinak ovisan o dozi  |
| uvijek zasativ s promjenjivim dinamičkim rasponom                        | uvijek zasativ s promjenjivim dinamičkim rasponom  |
| mogu pokazivati neujednačen učinak ovisan o dozi                         | mogu pokazivati neujednačen učinak ovisan o dozi   |
| učinak visoke doze nije isto kao i niske doze                            | učinak visoke doze nije isto kao i niske doze  |
| tkivna specifičnost  | tkivna specifičnost  |
| djelovanje unutar određenog vremenskog prozora                           | djelovanje unutar određenog vremenskog prozora   |
| stalno djelovanje na razvoj  | stalno djelovanje na razvoj  |
| programiranje mozga i endokrinog sustava                                 | upliću se u procese programiranja mozga i endokrinog sustava   |
| različiti ishodi se razlikuju po osjetljivosti                           | različiti ishodi se razlikuju po osjetljivosti   |

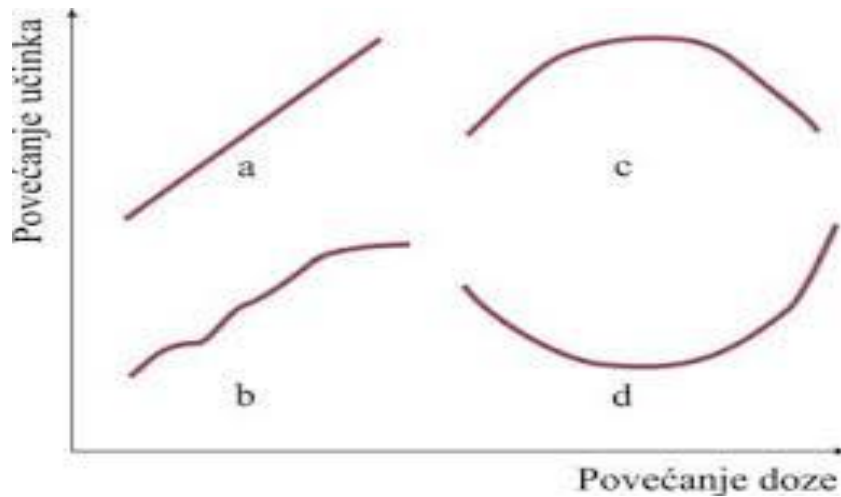
Raznolikost i bogatstvo putova i mehanizama kojima kemijske tvari mogu djelovati razlog su nepostojanja uniformirane i jednoznačne strukture koja se pripisuje molekulama endokrinih disruptora. Ipak, postoje neke strukturne forme koje

su indikativne za estrogeno djelovanje. Poput endogenog estrogena, sadrže fenolski prsten bez halogena. Primjeri prikazani na slici 1.



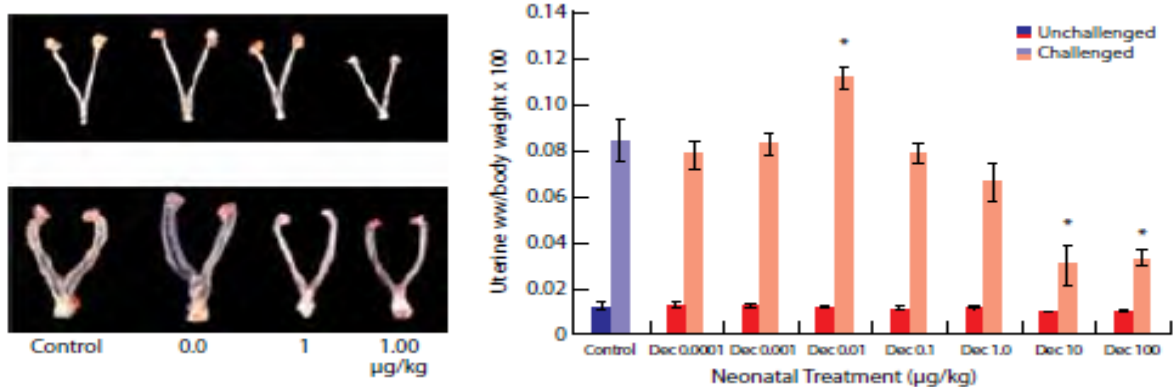
Slika 1. Prikaz kemijske strukture estrogenih spojeva, uključujući prirodni 17 $\beta$ -estradiol. WHO (2012), str. 201.

Grafički se odnos doze i učinka kod endokrinih disruptora najbolje iskazuje krivuljom koja mijenja nagib s pozitivnog u negativno ili obrnuto (slika 2). Moguća su dva ishoda. U prvom, učinak raste pri niskim i visokim dozama, a pri srednjim vrijednostima je najmanji, dok je u drugom suprotno kada je pri niskim i visokim koncentracijama učinak najmanji, da bi pri srednjim koncentracijama bio najveći.



Slika 2. Krivulja doze i učinka. Myers & Hessler (2007).

Trenutačno je zabilježeno oko 60 endokrinih disruptora koji se odlikuju ovim svojstvom nemonotone ovisnosti učinka o dozi (Vandenberg et al. 2012). Istraživanja su rađena na staničnim kulturama i životinjskim modelima (slika 3). No, isti princip djelovanja uočen je kod žena koje su bile izložene dioksinu tijekom slučajne industrijske nesreće. Ispitanice izložene najnižim ili najvišim dozama nisu pokazale promjenu dobi ulaska u menopauzu, dok one izložene srednjim dozama su pokazale povećani rizik ranijeg ulaska u menopauzu (Eskenazi et al. 2005).



Slika 3. Nemonoton učinak na težinu maternice miševa ovisan o dozi DESa. Newbold et al. (2004).

Za neke endokrine disruptore utvrđena je niska maksimalna dopuštena koncentracija (MDK). Tablica 2. prikazuje spojeve čiji se štetan učinak očituje već pri izlaganju niskim dozama.

Tablica 2. Primjeri endokrinih disruptora s štetnim djelovanjem pri niskoj dozi Vandenberg et al. (2012).

| Insekticidi/Fungicidi | Spojevi iz industrije i svakodnevne primjene |
|-----------------------|--|
| klordan               | araklor 1221                                 |
| klorotalonil          | bisfenol A/Genistein/DES                     |
| klorpirifos           | dioksin                                      |
| DDT                   | 4-metilbenziliden                            |
| heptaklor             | metilparaben                                 |
| heksaklorobenzen      | nicotin                                      |
| maneb                 | nonfenol                                     |
| paration              | oktifenol                                    |
| metoksiklor           | natrijev fluorid                             |
| tributiltin oksid     | PBDEs/PCBs                                   |
| vinklozolin           | perklorat                                    |

No, štetan učinak se može dogoditi i pri koncentracijama ispod MDK. Endokrini disruptori se odlikuju efektom aditivnog učinka. U slučaju izlaganja smjesi disruptora s koncentracijama svake komponente ispod MDK (s malim ili nikakvim rizikom za zdravlje), ipak će doći do nastanka štetnog učinka zbog efekta aditivnog djelovanja svih komponenti zajedno. Primjer su ksenoestrogeni. Dugo se smatralo da nisu štetni jer se pojavljuju u okolišu u izrazito malim koncentracijama, odnosno u koncentracijama ispod MDK. Međutim, pomiješani zajedno sa prirodnim estradiolom dolazi do dvostrukog jačeg odgovora organizma na njihovo djelovanje (Silva et al. 2002). Time je postavljen veliki zadatak pred znanstvenike. Dosadašnja saznanja o maksimalnim dopuštenim koncentracijama (MDK) endokrinih disruptora se trebaju

preispitati u kontekstu djelovanja smjesa različitih kombinacija. Na tragu tome, dosad je utvrđeno da se aditivni učinak smjese različitih disruptora može pretpostaviti na temelju zbroja njihovih pojedinačnih potentnosti (Kortenkamp 2007).

Izlučivanje endokrinih disruptora iz organizma ponajprije ovisi o njihovim svojstvima. Perzistentni disruptori su inertni. Imaju tendenciju nakupljanja u različitim tkivima, ponajviše u masnom, pa se generalno izlučuju veoma sporo. S druge strane, promjenljivi disruptori se brzo metaboliziraju u jetri, odakle se njihovi metaboliti izlučuju u mnogo većoj količini putem stolice i urina.

Endokrini disruptori prelaze granice klasične toksikologije i predstavljaju poseban oblik toksičnosti. Trenutno prihvaćene metode za identifikaciju novih endokrinih disruptora dizajnirane su za samo neke od mnogih učinaka koje endokrini disruptori mogu izazvati. Ispitivanja se provode in vitro i in vivo. Objekt istraživanja su životinje i ljudi. Istraživanja na ljudima su većinom utemeljena na nesretnim događajima, pa se izvode kao retrogradne epidemiološke studije. Potrebni su modeli za cjeloživotno praćenje jer je organizam najosjetljiviji u embrionalnom i fetalnom razdoblju te zbog postojanja latentnog perioda prije pojave učinka. Općenito govoreći, danas poznate metode istraživanja endokrinih disruptora nisu dovoljno pouzdane niti prilagođene, te ih treba usmjeriti na razvijanje sistematičnog i transparentnog pristupa koji će omogućiti adekvatnu identifikaciju, probir, praćenje i procjenu rizika endokrinih disruptora.

### **3. IZLOŽENOST ENDOKRINIM DISRUPTORIMA**

Veliki broj tvari različitog podrijetla i strukture danas je svrstan u endokrine disruptore. Nalazimo ih u materijalima i proizvodima široke potrošnje kao što su proizvodi za osobnu higijenu, elektronički uređaji, odjeći, ambalaži, pesticidima, metalima i tako dalje. Te kemikalije dolaze iz različitih izvora i ulaze u okoliš tijekom proizvodnje, upotrebe, rukovanja, distribucije, obrade te daljnjeg korištenja njihovih



produkata. Prema dokumentu Svjetske zdravstvene organizacije „State of the science of endocrine disrupting chemicals“ iz 2012. zasad poznate kemijske endokrine disruptore razvrstavamo u 11 kategorija (tablica 3).

Tablica 3. Podjela kemijskih endokrinih disruptora prema fizikalno-kemijskim svojstvima, podrijetlu i području primjene

| Klasifikacija  | Primjeri                         |
|--|----------------------------------|
| <b>Perzistentne i bioakumulativne halogenirane kemikalije</b>      |                                  |
| perzistentni organski polutanti (POPs) (Stockholmska konvencija)   | PCBs, PFOS, PBDEs, DDT, lindan   |
| druge perzistentne i bioakumulativne kemikalije                    | HBCDD, SCCP PFCAs (npr. PFOA)    |
| <b>Manje perzistentne i manje bioakumulativne kemikalije</b>       |                                  |
| plastifikatori i drugi aditivi u materijalima i proizvodima        | estri ftalata (DEHP, BBP, DiNP)  |
| policiklične aromatske kemikalije uključujući PAHs                 | benzo(a)piren, benzo(a)antracen  |
| halogenirane fenolske kemikalije                                   | triklosan, tetrabromobisfenol A  |
| nehalogenirane fenolske kemikalije                                 | bisfenol A, F, S, rezorcinol     |
| <b>Sastojci pesticida, lijekova i proizvoda za osobnu higijenu</b> |                                  |
| trenutačno upotrebljavani pesticidi                                | atrazin, vinklozolin, karbaril   |
| sastojci lijekova, faktora rasta i proizvoda za osobnu higijenu    | levonorgestrel, fluoksetin       |
| <b>Druge kemikalije</b>  |                                  |
| metali i organometali  | metilirana živa                  |
| prirodni hormoni   | estradiol, estron, testosteron   |
| fitoestrogeni  | izoflavon, mikotoksini, kumestan |

\*Tablica je preuzeta i izrađena u skladu s postojećim originalom iz WHO (2012), str. 190.

S obzirom na fizikalno-kemijska svojstva endokrini disruptori se mogu podijeliti na perzistentne i bioakumulativne te manje perzistentne i manje bioakumulativne tvari. Prva skupina se očituje dugotrajnom prisutnošću u okolišu, inertnošću, bioakumulacijom u organizmima (koncentriraju se u bjelančevinama ili masnom tkivu). Za razliku od njih, druga skupina spojeva je manje postojana u okolišu i nisu bioakumulativni (brzo se izlučuju iz organizma), ali je kontakt s njima kontinuiran i stoga one mogu imati negativan učinak na endokrini sustav (npr. bisfenol A; 4-8 sati) (Vokel et al. 2002).

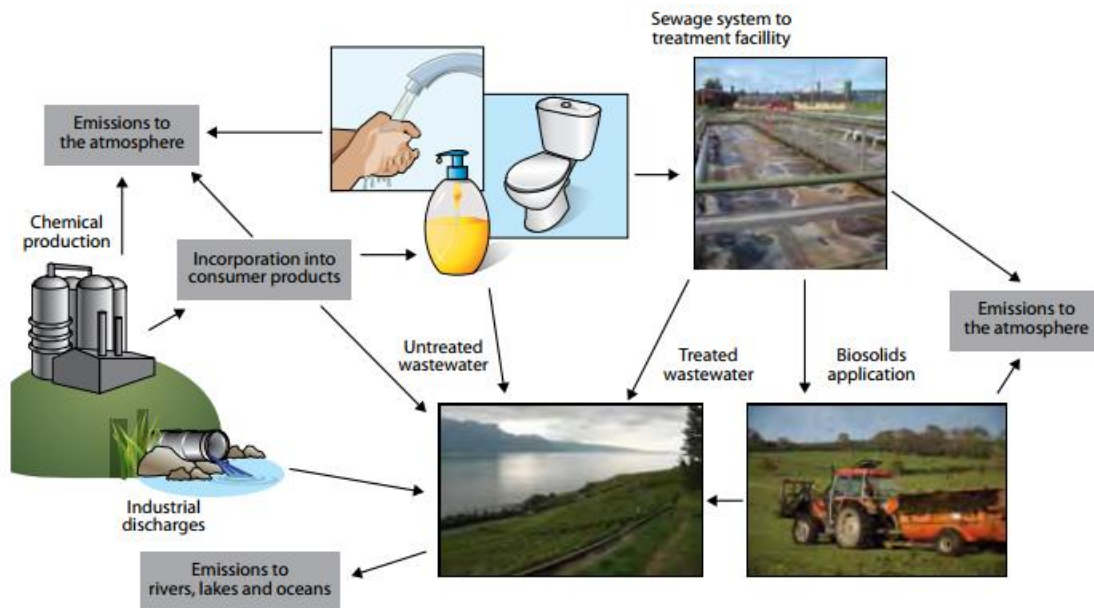
Neke od ovih tvari nalaze se u prirodi, no daleko su brojniji sintetski oblici koje proizvodi čovjek, a nalazimo ih u širokoj lepezi najrazličitijih proizvoda: u pesticidima – neki herbicidi, insekticidi, akaricidi, fungicidi; poliklorirani bifenili/PCB, teški metali (arsen, kadmij, olovo, živa itd.), ftalati, aromatska otapala, UV-filtri, plastični monomeri (npr. bisfenol A, F i S), pojedini farmaceutski proizvodi u humanoj i veterinarskoj medicini, sintetski estrogeni, antihistamin difenhidramin, neki antidepresivi, stabilizatori u proizvodnji plastike, otapala poput formaldehida i furana, sintetski miris galaksolid, dioksini, prehrambeni aditiv monosodium glutamat, polivinil klorid/PVC itd.

Većinom se te tvari dodaju proizvodima s namjerom poboljšanja njegovih svojstava i kvalitete u svrhu smanjenja cijene proizvodnje, dok se u manjoj mjeri mogu naći sasvim slučajno u proizvodu kao onečišćivači. Emisija se može odvijati putem vode, tla, atmosfere, tijekom otpuštanja iz materijala i proizvoda te prilikom rukovanja, spaljivanja ili reciklaže otpada. Drugi putovi onečišćenja okoliša endokrinim disruptorima su ispiranjem s poljoprivrednih površina, emisijom iz urbanih sredina i dalekosežnim transportom putem zraka i oceana do udaljenih staništa (WHO 2012) .

Kanalizacijska infrastruktura je bitna poveznica između kućanstava i industrije te vodenih ekosustava. Razlika je ne samo u koncentraciji, nego i u vrstama tvari koje se mogu pronaći u otpadnim vodama ovisno o njihovim izvorima. Velik utjecaj na to ima kolektivno zdravlje u zajednici i tehnologija pročišćavanja otpadnih voda. Najznačajniji zagađivači lijekovima su gradske sredine (Fick et al. 2009). Prolaskom kroz ljudski organizam, aktivne tvari lijekova se mijenjaju u neaktivni metabolit koji se izlučuje i u konačnici završava u kanalizaciji. Tijekom pročišćavanja otpadnih voda nerijetko se dogodi obrnuti kemijski proces. Metabolit se dekonjugira i ponovno postaje aktivan oblik. Tako je svjetska populacija žena koja koristi oralne kontraceptive s etinilestradiolom najveći zagađivač okoliša tvarima s estrogenim djelovanjem (Cravedi & Zalko 2012).

Osim urbanih sredina, poljoprivredne površine su također veliki izvor zagađenja. Pesticidi, herbicidi, konzervansi, hormoni i mnogi drugi spojevi se ispiru s tla i dospijevaju u lokalne podzemne vode. Posebno nakon velikih kišnih razdoblja.

Jednom kada dospiju u vodeni okoliš postaju dostupni lokalnim organizmima koji ih akumuliraju u svojim tkivima (slika 4).



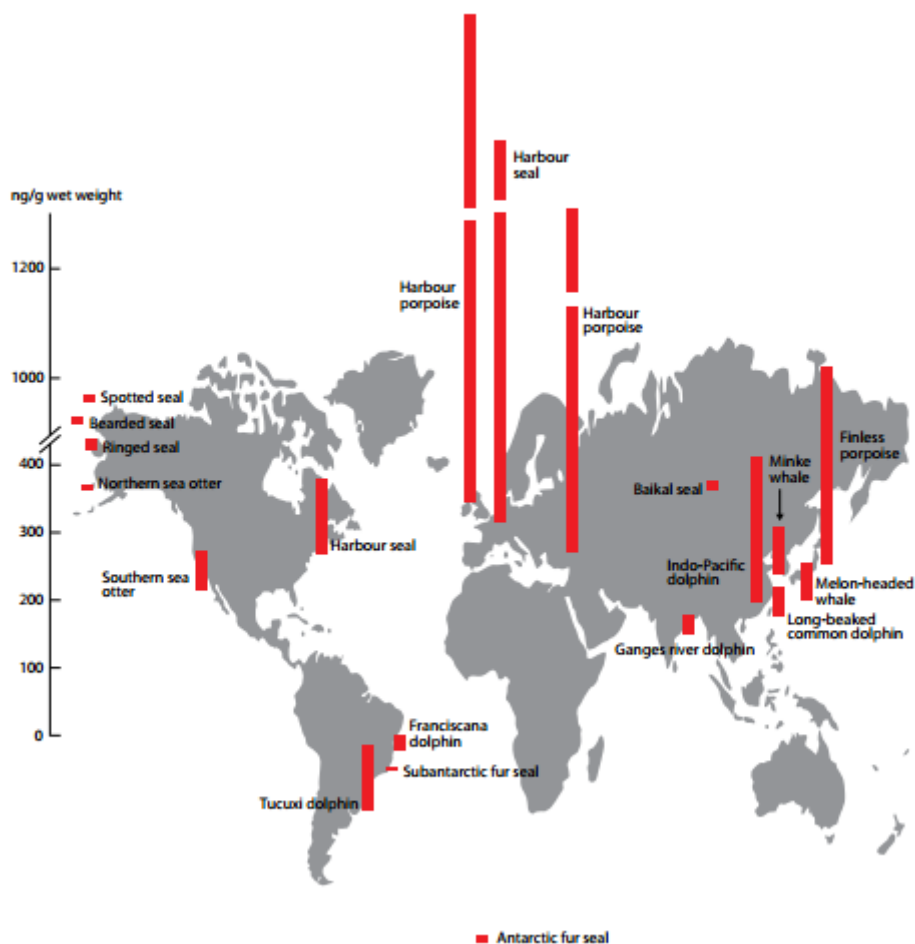
Slika 4. Otpuštanje endokrinih disruptora u okoliš iz proizvodnih pogona, tijekom upotrebe i raspolaganja lijekovima i proizvodima za osobnu njegu. WHO (2012), str. 202.

### 3.1. Izloženost životinjskog svijeta endokrinim disruptorima

Vidljive i mjerljive posljedice intoksikacije hormonski aktivnim spojevima znanstvenici su najprije otkrili u životinjskom svijetu. Pod utjecajem sintetskog estrogena etinilestradiola, koji zajedno s kontracepcijskim pilulama završava u otpadnim vodama, zapazili su pojavu feminizacije mužjaka. Dovoljne su nanogramske koncentracije sintetskog estrogena u jezerima da izazovu kemijsku sterilizaciju mužjaka i pomor riba. Broj znanstvenih publikacija o hormonskim otrovima u okolišu raste eksponencijalno, a otkriveni poremećaji u životinjskom svijetu dobivaju svoju epidemiološku presliku među ljudima.

Životinje su izložene djelovanju endokrinih disruptora kroz zrak, vodu, hranu i tlo. Unose ih u svoj organizam udišući, jedući ili apsorpcijom kroz kožu. Putem krvotoka stižu do ciljanih organa gdje interferiraju sa hormonima. O razini djelovanja na životinjski organizam utjecat će ponajprije njihova svojstva i postojanost u prirodi

te ponajviše vremenski prozor u kojem ulaze u interakciju. Jedni su podložni razgradnji pod utjecajem Sunčeve svjetlosti i bakterija i općenito nisu stabilni niti postojani u prirodi, dok neki drugi mogu ostati nepromijenjeni godinama i podliježu bioakumulaciji. Stoga, ne možemo donijeti generalni zaključak o utjecaju na životinje jer se veliki broj tvari različitih svojstava ubraja u grupu endokrinih disruptora i prema tome ne slijede jedinstveni obrazac interakcije sa različitim životinjskim vrstama. Biomagnifikacija se održava kruženjem u hranidmenom lancu. Ribe (prvi organizam u lancu) dolaze u kontakt s endokrinim disruptorima (npr. perfluorooktansulfonična kiselina, organoklorni pesticidi, poliklorirani bifenoli ) kroz onečišćene vode koje im služe kao stanište i izvor hrane. Putem planktona i adsorbicijom kroz kožu unose ih u svoj organizam i akumuliraju tijekom života. Polarni medvjed (zadnji organizam u lancu) hraneći se morskim organizmima dolazi u doticaj sa tvarima koje se ne nalaze u prirodi u njegovoj neposrednoj blizini. Ipak, u njihovim tkivima nađene su u najvišoj koncentraciji (slika 5). Tu pojavu možemo objasniti ujedinjenim dalekosežnim transportom, odlaganjem i biomagnifikacijom u hranidbenim mrežama (Ramsay & Hobson 1991).



Slika 5. Prikaz koncentracija perfluorooktansulfonata (PFOS) u jetri morskih sisavaca. Houde et al. (2011).

### 3.2. Izloženost ljudi endokrinim disruptorima

Dva glavna izvora endokrinih disruptora su svakako hrana i voda. No osim konzumacije onečišćene hrane i vode za piće, unosimo ih u organizam i udišući čestice iz zraka, te putem kože u neposrednom kontaktu (slika 6). Pesticidi su ogleadni primjerak tvari kojima smo izloženi na sva tri navedena načina. Ipak velika je razlika u samom stupnju izloženosti endokrinim disruptorima među ukupnom svjetskom populacijom zbog različitih demografsko-kulturoloških utjecaja i navika. Suvremeni stil života veže čovjeka sve više za zatvorene prostorije koje su izvor sasvim novih i drugačijih kemijskih spojeva. Kao posebna populacija ističu se djeca zbog pretežitog boravka u zatvorenim prostorijama (kuća, dječji vrtić, škola,

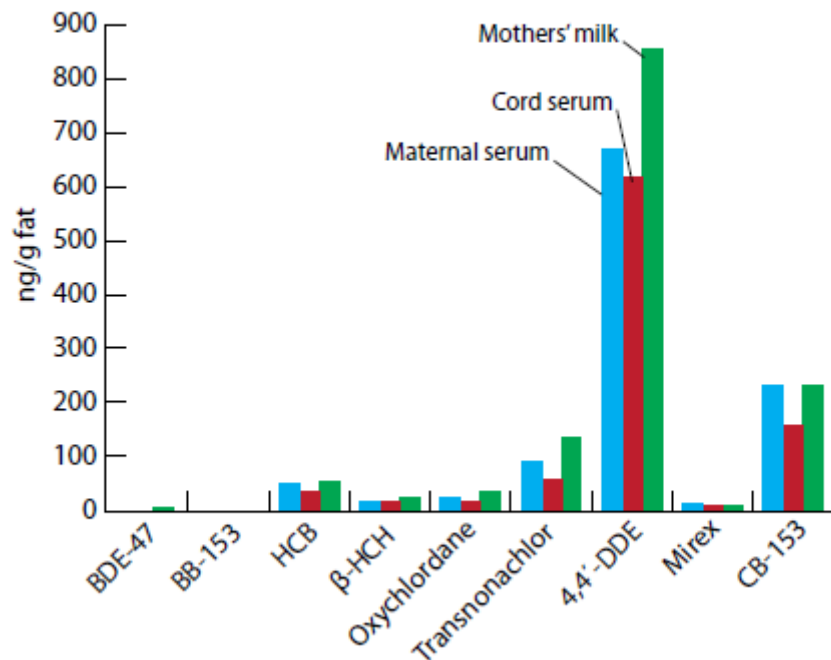
igraonica) zbog čega su više izloženi prašini i česticama koje se ispuštaju iz građevinskog materijala, namještaja, tekstila, igračaka, posuđa, elektroničkih uređaja i mnogih drugih izvora onečišćenja. Razlikuju se od odrasle populacije i po sklonosti stavljanja svega što nađu u usta i korištenju jednoličnih hranidbenih namjernica. Usto jedu, dišu i piju više po jedinici mase u usporedbi s odraslima, pa su kumulativno podložniji unosu štetnih tvari (National Research Council 1993).



Slika 6. Izloženost ljudi endokrinim disruptorima. Putovi unosa u organizam. WHO (2012), str. 207.

Tijekom intrauterinog razvoja majka je jedina veza između okoliša i embrija, kasnije fetusa. Stoga se njen odnos sa čimbenicima okoliša odražava na plod. U istraživanjima na životinjama uočilo se da mnogi endokrini disruptori mogu prijeći placentarnu barijeru. Istraživanja koja su potom uslijedila na ljudima pokazala su da postoji izravna veza između njihove koncentracije u majčinoj krvi i krvi pupkovine ploda (Needham et al. 2011). Po porođaju, hranidbena ovisnost novorođenčeta o majci ne prestaje. Prijenos hranjivih tvari koji se je intrauterino odvijao kroz placentu sada se nastavlja procesom dojenja. Nađeno je da se endokrini disruptori mogu

prenijeti sa majke na dijete i putem mlijeka (Thomsen et al. 2010). Slika 7. prikazuje odnos koncentracije spojeva u majčinoj krvi, krvi pupkovine te majčinom mlijeku.



Slika 7. Koncentracija devet izabranih postojanih organskih onečišćivača u majčinoj krvi, krvi pupkovine i majčinom mlijeku izmjereni u žene i djeteta s Farskih otoka. WHO (2012), str. 224

Trifenil fosfat, ftalati, bisfenol A su skupina endokrinih disruptora koji se u značajnoj mjeri nalaze u mnogim predmetima i proizvodima iz svakodnevnog života te su na taj način sveprisutni. Na primjer, bisfenol A se može nalaziti u sastavu nekih ambalaža u kojima se pakira hrana i na papiru računa (Muncke 2009; Liao & Kannan 2011). U slučaju curenja i ispuštanja iz ambalaže može dospjeti u hranu i na taj način biti unesen u organizam ingestijom ili pak u izravnom kontaktu putem kože tijekom rukovanja s računima koji se ispisuju na papiru u čijoj se proizvodnji bisfenol A koristi (Geens et al. 2011).

Policklički aromatski hidrokarbonati se mogu nalaziti u hrani i zraku. Koriste se u proizvodnji prerađene hrane kao što su prženo ili pečeno meso, dimljenim namjericama, žitaricama. U zrak dospijevaju sagorijevanjem ugljena i drvene mase

koji se koriste za grijanje, pa je za očekivati da se nalaze u znatnom porastu u sredinama u kojima se većinom koriste za dobivanje topline tijekom sezone grijanja, u odnosu na toplija razdoblja (Srogi 2007).

Lijekovi s funkcijom endokrinih disruptora se mogu nalaziti u vodi za piće, posebno u područjima s razvijenom farmaceutskom industrijom, a lošim gospodarenjem izvora pitke vode s jedne strane te otpadnih voda s druge strane (WHO 2011).

#### **4. UTJECAJ ENDOKRINIH DISRUPTORA NA ZDRAVLJE LJUDI**

Izloženost endokrinim disruptorima je moguća od trenutka oplodnje pa sve do smrti. Posljedice njihova djelovanja mogu biti različite duljine trajanja i mogu se pojaviti s različitim vremenskim odmakom. Razlike nisu uvjetovane samim djelovanjem endokrinih disruptora, nego periodom života u kojem se djelovanje odvija. Isti endokrini disruptor može imati različiti ishod djelovanja tijekom različitih faza života. Embrionalni i fetalni razvoj su po tom pitanju najosjetljiviji vremenski prozor djelovanja jer posljedice mogu biti prisutne tijekom ostatka života zbog utjecaja na programiranje stanica i razvoj tkiva. Također tijekom toga razdoblja potrebne su manje doze da bi se izazvao učinak, u odnosu na doze potrebne da izazovu učinak u odrasle jedinke (Alonso-Magdalena et al. 2010). Posljedice djelovanja disruptora tijekom razdoblja djetinjstva ili zrelog organizma češće će biti prolaznog karaktera. Osim duljine trajanja posljedica, razlike se vide i u vremenu pojavljivanja posljedica s obzirom na vrijeme izlaganja. Dok će u nekim slučajevima posljedice biti vidljive odmah ili u kratkom vremenu nakon izlaganja, ponekad će se posljedice djelovanja vidjeti tek kasnije s određenim vremenskim odmakom.

Najviše izravnih dokaza o posljedicama izloženosti ljudi nekim kemijskim tvarima dobilo se iz nekoliko velikih katastrofa. Ispitanici su bili izloženi različitim količinama i koncentracijama izrazito toksičnih tvari, i pri nižim razinama, koje su uzrokovale kronične i dugotrajne posljedice. Jedan primjer je eksplozija u kemijskoj tvornici u Seveso, Italiji, gdje su stanovnici bili izloženi visokim razinama dioksina.



Dva primjera tragične izloženosti Yusho u Japanu (PCB), i Yucheng u Tajvanu (poliklorirani dibenzofurani) u kojem je kontaminirano ulje za kuhanje izazvalo masovno trovanje.

U posljednje vrijeme pozornost je posebice usmjerena na istraživanje utjecaja endokrinih disruptora za vrijeme intrauterinog razvoja i posljedice tih utjecaja kasnije u životu. Zbog interakcije s tiroidnim hormonima koji su važni za razvoj središnjeg živčanog sustava intrauterino i nakon rođenja, povećana je incidencija neurobihevioralnih poremećaja, disleksije, mentalne retardacije i ADHD-a, poteškoće u učenju, depresije i drugih poremećaja raspoloženja (WHO 2012). U nekim zemljama ti poremećaji zahvaćaju čak 5-10% rođene djece, a incidencija autizma i sličnih poremećaja dostiže 1% (Newbold & Heindel 2010).

Znanstvenike posebno zabrinjava činjenica što brojni kemijski endokrini disruptori negativno utječu na reproduktivni sustav milijuna žena diljem svijeta te dokazano uzrokuju slijedeće promjene: sindrom policističnih jajnika, fibroidni benigni tumor(i) maternice (*leiomyoma*), endometriozu, probleme s plodnošću, neplodnost, problematične trudnoće, smanjenu porodnu težinu novorođenčadi, prijevremene porode, prerani pubertet djevojčica i sve raniji nastup telarhe (razvoj grudi koji se javlja prije osme godine života) koja je čimbenik rizika za rak dojke (Adamson et al. 2010).

Jednako tako ove kemijske tvari negativno utječu i na reproduktivno zdravlje muškaraca uzrokujući kongenitalni kriptorhizam, hipospadiju, lošu kvalitetu spermija (broj spermija je pao čak 50% tijekom posljednjih pola stoljeća u pojedinim regijama), neplodnost, smanjenu razinu testosterona itd. Uočen je i negativan utjecaj na omjer novorođenčadi muškog i ženskog spola jednako kao i kod divljih životinja: omjer je blago povišen u korist muškog spola, a znanstvenici trenutačno ne mogu objasniti razlog (Perheentupa et al. 2016).

Kemijski endokrini disruptori utječu na sve češću pojavu karcinoma čiji razvoj je uvjetovan djelovanjem hormona kao što su rak dojke i endometrija, rak jajnika, testisa i prostate te štitne žlijezde. Porast navedenih karcinoma uočava se posebice u zapadnim zemljama, a u posljednje vrijeme radi naglog gospodarskog razvoja i u nekim državama Azije. Također, u porastu je sve češća disfunkcija nadbubrežne

žlijezde s posljedicom hipersekrecije hormona kortizola pa raste i broj oboljelih od Cushingovog sindroma (WHO 2012).

Također, stopa pretilosti na globalnoj razini raste ubrzano. Dok životne navike kao što su prehrana i razina tjelesna aktivnosti primarno doprinose pretilosti, sve je više dokaza koji sugeriraju i druge čimbenike poput kemijske izloženosti. Kemijske tvari poput tributilkositra (TBT) i trifeniltin (TPT) pridonose debljanju djelujući na dijelove endokrinog sustava odgovornog za metabolizam, energetske ravnoteže i apetit, posebice tijekom razvojnog razdoblja (Kirchner et al. 2010).

Poremećaji i bolesti imunološkog sustava također su u stalnom porastu – osobito alergije i autoimune bolesti. Prevalencija astme u pedijatrijskoj dobi se udvostručila u posljednjih 20 godina i sad je vodeći uzrok hospitalizacije djece i odsustva iz škole (WHO 2012).

## **5. UTJECAJ ENDOKRINIH DISRUPTORA NA REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE ŽENA**

Genetsko nasljeđe i okolišni čimbenici imaju veliki utjecaj na reproduktivno zdravlje žena. Brojne promjene uočene na životinjama i izolirani nesretni slučajevi na ljudima pokazali su da postoji veza između izloženosti endokrinim disruptorima i endokrinim poremećajima ženskog reproduktivnog sustava. Osnovna tih poremećaja su izloženost estrogenima, višak ili manjak androgena i neravnoteža između estrogena i androgena tijekom razvoja jajnika i genitalija u fazi intrauterinog razvoja ili sazrijevanja genitalija u tijeku puberteta. U daljnjem tekstu navedeni su danas najčešći poremećaji i najočitije promjene ženskog reproduktivnog sustava u odnosu na njihove pretke.

### **5.1. Pubertet**

Odavno je uočen sekularni trend ranijeg ulaska u pubertet djevojčica u Americi i Europi (Castellino et al. 2005; Euling et al. 2008; Semiz et al. 2008). U 19. stoljeću prosječna dob nastupa menarhe je bila oko 17. godine života, dok u

posljednjih nekoliko desetljeća djevojčice dobivaju menarhu u dobi od oko 13 godina (Aksglaede et al. 2008, 2009). Smatra se da je razlog tomu bolja prehrana i općenito zdravije djevojčica. No, s druge strane, brojna Američka i Europska istraživanja zabilježila su porast postotka djevojčica kojima razvoj dojki započinje u dobi od 7-8 godina, što se ne može objasniti na isti način (Reynolds & Wines 1948; Biro et al. 2010). U najvećem broju slučajeva smatra se da je uzrok nasljeđe i povišeni indeks tjelesne mase, odnosno pretilost u djetinjstvu (Kaplowitz 2001). Hormonski mehanizam koji stoji u pozadini toga je djelovanje endokrinih disruptora kao steroidnih agonista i anagonista na neuronske krugove hipotalamus-hipofiza-gonada os u mozgu uzrokujući pravi ili izravno na gonade uzrokujući lažni preuranjeni pubertet. Posebno se ističe veza između kisspeptina i neurona koji proizvode GnRH kao predilekcijsko mjesto djelovanja disruptora s posljedičnim pravim prijevremenim nastupom puberteta (Tena-Sempere 2010).

TABLICA 4. Pregled istraživanja o povezanosti pojedinih endokrinih disruptora i nastupa puberteta

| Endokrini disruptor             | Zapažanje  |
|---------------------------------|--|
| klorirani pesticidi (DDT i DDE) | preuranjeni pubertet, raniji nastup menarhe  |
| dioksini                        | kasniji početak razvoja grudi, nema veze s početkom menarhe, niži stupanj razvoja dojke                                |
| poliklorirani bifenoli (PCBs)   | usporen rast grudi, nema veze s menarhom, fazama puberteta, razvojem dojki, stidne dlakavosti, niti početkom puberteta |
| polibromirani bifenoli (PBBs)   | raniji nastup pubične dlakavosti menarhe   |
| bisfenol A                      | nema veze s razvojem dojke niti stidne dlakavosti  |
| olovo                           | odgođen razvoj grudi, stidne dlakavosti i nastup menarhe, obrnuto proporcionalan s razinama inhibina B                 |
| kadmij                          | visoke razine kadmija i olova obrnuto proporcionalne s razinama inhibina B   |

U lažnom preuranjenom pubertetu, djeca zbog doticaja sa spolnim hormonima, najčešće kroz lijekove i hranu, podliježu prijevremenom razvoju dojki (estrogen) te rastu pubične dlakavosti i nastanku masne kože sklone razvoju akni (androgen). Ako se taj doticaj prekine, doći će do zaustavljanja razvoja i čak moguće regresije znakova preuranjenog puberteta (Henley et al. 2007). Trenutno su u tijeku mnoga istraživanja na temu povezanosti endokrinih disruptora i puberteta, a dosadašnja otkrića su prikazana u tablici 4.

## **5.2. Neplodnost, poteškoće sa zanošenjem i patološki ishodi trudnoće**

Smanjena plodnost, poteškoće sa zanošenjem i neplodnost nose sa sobom povećani rizik od spontanog pobačaja, prijevremenog poroda, niske porođajne težine djeteta i smrti ploda. Uzroci tomu mogu biti ovulatorni poremećaji, prerano zatajenje jajnika, poremećaji implantacije zametka, aneuploidije i abnormalnosti maternice (npr. razvojne anomalije, fibroidi...). U dvadesetogodišnjem razdoblju od 1982. do 2002. godine uočen je značajan porast postotka žena koje imaju poteškoće sa zanošenjem i očuvanjem trudnoće (Crain et al. 2008). Sukladno tome od 1981. godine u Sjedinjenim Američkim Državama zabilježen je porast stope prijevremenih porođaja za više od 30 % (Martin et al. 2009). Objašnjenje toga trenda može se naći u promijenjenim sociološko-demografskim uvjetima (npr. kasnije stupanje u brak, korištenje kontracepcije i odgađanje trudnoće), napredovanje medicine u liječenju neplodnosti (npr. in vitro oplodnja), poboljšanje zdravstvene skrbi kod rizičnih trudnoća i rizično ponašanje (npr. spolno prenosive bolesti, konzumacija alkohola, pušenje, prehrambene navike).

Veliku ulogu u ostvarenju trudnoće ima i uredno odvijanje menstrualnog ciklusa. Endokrini disruptori upliću se u hormonsku regulaciju menstrualnog ciklusa mijenjajući koncentraciju estrogena, progesterona i androgena ili mijenjanjem odgovora hormonskog receptora. Na taj način uzrokuju neredovite cikluse, promjenu duljine ciklusa i faze krvarenja i bolnu menstruaciju (Mendola & Buck Louis 2010). U endokrine disruptore ubraja se veliki broj različitih spojeva koji svaki na svoj način može pristupiti menstrualnom ciklusu i utjecati na njegovo odvijanje. Stoga je nemoguće donijeti jedinstven zaključak o njihovom utjecaju. No, prema dosad

provedenim istraživanjima o utjecaju pojedinog spoja na menstrualni ciklus uočeno je da skraćeni menstrualni ciklus imaju žene koje rade u proizvodnji olovnih baterija (Thang & Zu 2003), izložene klorodibromometanu u vodi za piće (Windham et al. 2003) i diklor-difenil-trikloretanu (DDT) (Ouyang et al. 2005). S druge strane, duži menstrualni ciklusi uočeni su u žena izloženih dioksinima (Eskenazi et al. 2007), pesticidima (Farr et al. 2004), polikloriranim bifenolima (PCBs) (Cooper et al. 2005) i eterima etilen glikola (Hsieh et al. 2005). Ove studije pokazale su i povezanost endokrinih disruptora sa abnormalnim i bolnim krvarenjima te izostankom menstruacije (Thang & Zu 2003; Farr et al. 2004; Cooper et al. 2005). U slučaju izlaganja trudnice olovu, živi, kadmiju, eterima glikola, kloriranim spojevima (npr. DDT, DDE) ili otapalima postoji povećan rizik od pobačaja. Također se mnogi metali i pesticidi dovode u vezu s prijevremenim porodom (Slama & Cordier 2010).

### **5.3. Sindrom policističnih jajnika (PCOS)**

PCOS pogađa 3-15% žena reproduktivne dobi. Vodeći je uzrok smanjene plodnosti, anovulatornih ciklusa i neplodnosti (Teede et al. 2010). Osnovu za razvoj čini obiteljsko nasljeđe koje uvjetuje sklonost na koju se nadovezuju okolišni čimbenici tijekom intrauterinog razvoja i kasnije životne navike (Norman et al. 2007). Dokazana je povezanost između povišene vrijednosti bisfenola A u serumu i razvoja PCOSa u istraživanju na glodavcima (Fernandez et al. 2010) i u dvjema studijama na odraslim ženama (Takeuchi et al. 2004; Kandaraki et al. 2011).

### **5.4. Dobročudni tumori maternice**

Lejomiom (fibroid) maternice je najčešći tumor ženskog reproduktivnog sustava i javlja se u 25-50% žena fertile dobi (Baird et al. 2005). Iako je dobroćudan i ne metastazira može imati značajan utjecaj na zdravlje žene. Uzrokuje bol u zdjelici, abnormalna krvarenja iz maternice, neplodnost i komplikacije u trudnoći. Na njihovo nastajanje utječu hormonske i anatomske promjene u menstrualnom ciklusu,

trudnoća, rana menarha, pretilost i metabolički sindrom. Glavni poticaj za rast fibroida je hormonska stimulacija estrogenom i progesteronom. Na taj način i endokrini disruptori mogu doprinijeti povećanju incidencije i rastu fibroida. U istraživanjima provedenim na glodavcima uočen je porast rizika za nastajanje fibroida u odrasloj dobi u ispitivanoj skupini koja je tijekom fetalnog razvoja bila izložena dietilstilbestrolu i bisfenolu A (Crain et al. 2008). Da se isti zaključak može primijeniti i na ljude pokazuju rezultati istraživanja provedeni na ženama koje su bile izložene visokim koncentracijama dioksina (TCDD) tijekom industrijske nesreće. Kod njih je zabilježena manja incidencija fibroida u odnosu na opću populaciju. Smatra se da je to posljedica antiestrogenog djelovanja TCDDa (Eskenazi et al. 2007).

## **5.5. Endometrioza**

Endometrioza se javlja u 10-15% žena reproduktivne dobi, što je oko 176 miliona žena u svijetu (Adamson et al. 2010). Ističe se kao jedan od glavnih uzročnika kronične boli u zdjelici i neplodnosti. Trenutačno postoji nekoliko teorija o etiologiji endometrioze, no zbog brojnih nedostataka nijedna nije opće prihvaćena. Ipak sve se slažu da estrogen ima veliku ulogu u nastanku bolesti i razvoju kliničke slike. Stoga endokrini disruptori s estrogenim djelovanjem mogu imati važnu ulogu u nastanku endometrioze. Istraživanja rađena na modelima glodavaca pokazala su da izlaganje organoklorinima, dioksinima, pesticidima (metoksiklor, diklor-difenil-triklorethan) i mnogim polikloriranim bifenolima potiče razvoj endometrioze (Birnbaum & Cummings 2002). Epidemiološka istraživanja na ljudima potvrdila su da postoji povećan rizik od nastanka endometrioze kod ispitanica koje su bile izložene polikloriranim bifenolima (Buck Louis et al. 2005), esterima ftalata (Porpora et al. 2009) i kadmiju (Jackson et al. 2008). Veliko kohortno istraživanje provedeno na trudnicama i njihovim kćerima pokazalo je da izlaganje fetusa dietilstilbestrolu tijekom intrauterinog razvoja ima za posljedicu povećan rizik od razvoja endometrioze u budućnosti (Missmer et al. 2004).

## 6. Zaključak

Ljudsko zdravlje prvenstveno ovisi o dobrom i nesmetanom funkcioniranju endokrinog sustava. Postoji dovoljno dokaza da tvari koje djeluju kao endokrini disruptori predstavljaju rizik i za ljudsko zdravlje jer djeluju na sve hormonske sustave. Male fluktuacije u razini hormona mogu u organizmu izazvati velike patofiziološke promjene.

Značajan porast bolesti vezanih uz endokrini sustav bilježi se posljednjih desetljeća u čitavom svijetu. Posebno zabrinjava činjenica što brojni kemijski endokrini disruptori negativno utječu na reproduktivni sustav milijuna žena diljem svijeta, te dokazano uzrokuju povećanu incidenciju bolesti među kojima su fibroidni benigni tumor(i) maternice (*leiomyoma*), endometrioza, sindroma policističnih jajnika, probleme s plodnošću, neplodnost, problematične trudnoće, smanjenu porodnu težinu novorođenčadi, prijevremene porode, prerani pubertet djevojčica.

Sve te bolesti imaju genetsku i okolišnu podlogu, međutim, tako velike promjene u razvoju tih patologija u kratkom vremenu sugeriraju da u etiologiji postoje još neidentificirani okolišni čimbenici.

Izloženost i djelovanje endokrinih disruptora u razdoblju fetalnog rasta i razvoja, predstavlja veliku opasnost jer i vrlo male promjene koncentracija hormona mogu imati dalekosežne posljedice koje se mogu se očitovati tijekom djetinjstva i u odrasloj dobi, ovisno ili neovisno o spolu ploda.

Broj znanstvenih publikacija o endokrinim disruptorima raste eksponencijalno, no problem je u tome što je samo mali dio tih spojeva testiran, a za ostatak nema podataka kako djeluju što predstavlja potencijalno veliki rizik.

## **7. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sci. Jagodi Doko Jelinić na stručnom vodstvu, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Također veliko hvala mojoj obitelji i bližnjima na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i savjetima koje su mi pružili tijekom studija.



## 8. Literatura

Adamson GD, Kennedy SH, Hummelshoj L (2010). Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *Journal of Endometriosis*, 2(1):3-6.

Aksglaede L, Olsen LW, Sorensen TIA, Juul A (2008). Forty years trends in timing of pubertal growth spurt in 157,000 Danish school children. *PLoS One*, 3(7).

Aksglaede L, Juul A, Olsen LW, Sorensen TIA (2009). Age at puberty and the emerging obesity epidemic. *PLoS One*, 4(12).

Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM (2003). High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188(1):100-107.

Birnbaum LS, Cummings AM (2002). Dioxins and endometriosis: a plausible hypothesis. *Environmental Health Perspectives*, 110(1):15-21.

Biro FM, Galvez MP, Greenspan LC, Succop PA, Vangeepuram N, Pinney SM, Teitelbaum S, Windham GC, Kushi LH, Wolff MS (2010). Pubertal Assessment Method and Baseline Characteristics in a Mixed Longitudinal Study of Girls. *Pediatrics*, 126(3):E583-E590.

Buck Louis GM, Weiner JM, Whitcomb BW, Sperrazza R, Schisterman EF, Lobdell DT, Crickard K, Greizerstein H, Kostyniak PJ (2005). Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. *Human Reproduction*, 20(1):279-285.

Castellino N, Bellone S, Rapa A, Vercellotti A, Binotti M, Petri A, Bona G (2005). Puberty onset in Northern Italy: A random sample of 3597 Italian children. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(7):589-594.

Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP (2005). Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology*, 16(2):191-200.

Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ (2008). Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertility and Sterility*, 90(4):911-940.

Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC (2009). Endocrinedisrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 30(4):293–342

Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Gerthoux PM, Vercellini P, Olive DL, Needham L, Patterson DGJ, Mocarelli P (2005). Serum dioxin concentrations and age at menopause. *Environmental Health Perspectives*, 113:858-862.

Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Young J, Gerthoux PM, Needham L, Patterson D, Olive D, Gavoni N, Vercellini P (2007). Serum dioxin concentrations and risk of uterine leiomyoma in the Seveso Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 166(1):79.

Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, Selevan SG, Juul A, Sorensen TIA, Dunkel L, Himes JH, Teilmann G, Swan SH (2008). Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: Panel findings. *Pediatrics*, 121:S172-S191

European Environment Agency (2012). The impacts of endocrine disrupters on wildlife, people and their environments—The Weybridge+15 (1996–2011) report. Copenhagen, Denmark, European Environment Agency, 112 pp. (Technical Report No. 2/2012).

Farr SL, Cooper GS, Cai J, Savitz DA, Sandler DP (2004). Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 160(12):1194-1204.

Fick J, Söderström H, Lindberg RH, Phan C, Tysklind M, Larsson DGJ (2009). Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 28(12):2522-2527.

Geens A, Goeyens L, Covaci A (2011). Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214:339-347.

Grun F, Blumberg B (2006). Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*, 147(6 Suppl):S50-55.

Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA (2007). Brief report -Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *New England Journal of Medicine*, 356(5):479-485.

Houde M, De Silva A, Letcher RJ, Muir DCG (2011). Biological assessment and biomagnification of polyfluoroalkyl acids (PFAAs) in aquatic ecosystems: An updated review *Environmental Science and Technology*, In press.

Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ, Chen PC (2005). Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. *Occupational and Environmental Medicine*, 62(8):510-516.

IPCS (2002). Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. Geneva, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization and United Nations Environment Programme

Jackson LW, Zullo MD, Goldberg JM (2008). The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Human Reproduction*, 23(3):679-687.

Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, Palimeri S, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E (2011). Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): Elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(3):E480.

Kaplowitz PB, Slora EJ, Wasserman RC, Pedlow SE, Herman-Giddens ME (2001). Earlier onset of puberty in girls: Relation to increased body mass index and race. *Pediatrics*, 108(2):347-353.

Kirchner, S., Kieu, T., Chow, C., Casey, S. & Blumberg, B. Prenatal exposure to the environmental obesogen tributyltin predisposes multipotent stem cells to become adipocytes. *Mol. Endocrinol.* **24**, 526–539 (2010).

Kortenkamp A, Martin O, Faust M, Evans R, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E (2011). State of the art assessment of endocrine disrupters. Final report. European Commission, Directorate-General for the Environment (Project Contract No. 070307/2009/550687/SER/D3).

Liao C, Kannan K (2011). Widespread occurrence of bisphenol A in paper and paper products: Implications for human exposure. *Environmental Science and Technology*, 45(21):9372-9379.

Lunder S, Hovander L, Athanassiadis I, Bergman Å (2010). Significantly higher polybrominated diphenyl ether levels in young U.S. children than in their mothers. *Environmental Science and Technology*, 44(13):5256-5262.

Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, Mathews TJ (2009). Births: Final data for 2006. In *National vitalstatistics reports*; National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD.

Mendola P, Buck Louis GM (2010). Environmental contaminants, female reproductive health and fertility. In:(Woodruff T, Janssen S, Guillette Jr L , Giudice L eds.) *Environmental Impacts on Reproductive Health andFertility*. NY, NY, Cambridge University Press

Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ (2004). In utero exposures and the incidence of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 82(6):1501-1508.

Myers P, Hessler W: Does 'the dose make the poison)?', [www.environmentalhealthnews.org/sciencebackground/2007/2007-0415nmdrc.html](http://www.environmentalhealthnews.org/sciencebackground/2007/2007-0415nmdrc.html)

National Research Council (1993). *Pesticides in the diets of infants and children*. Washington, DC, National Academies Press.

Needham LL, Grandjean P, Heinzow B, Jørgensen PJ, Nielsen F, Sjödin A, Patterson Jr. DG, Turner WE, Weihe P (2011). Partition of environmental chemicals between maternal and fetal blood. *Environmental Science and Technology*, 45:1121-1126.

Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E, Haseman J (2004). Developmental exposure to diethylstilbestrol (DES) alters uterine response to estrogens in prepubescent mice: low versus high dose effects. *Reproductive Toxicology* 18(3): 399-406.

Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2007). Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reproductive Toxicology*, 24(2):253-258.

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE (2007). Polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 370(9588):685-697.

Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F, Fang Z, Zang T, Wang L, Xu X, Wang X (2005). Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occupational and Environmental Medicine*, 62(12):878-884.

Perheentupa A, Sadov S, Rönkä R, Virtanen HE, Rodprasert W, Vierula M, Jørgensen N, Skakkebak NE, Toppari J. (2016). Semen quality improves marginally during young adulthood: a longitudinal follow-up study. *Hum Reprod*. 31(3):502-10.

Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A, Ferro A, Ingelido AM, Maggi A, Panici PB, De Felip E (2009). Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a casecontrol study on Italian women of reproductive age. *Environmental Health Perspectives*, 117(7):1070-1075.

Prins GS, Tang WY, Belmonte J, Ho SM (2008). Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 102(2):134-138.

Ramsay MA, Hobson KA (1991). Polar bears make little use of terrestrial food webs evidence from stable-carbon isotope analysis. *Oecologia (Berlin)*, 86(4):598-600.

Reynolds EL, Wines JV (1948). Individual differences in physical changes associated with adolescence in girls. *American Journal of Diseases of Children*, 75(3):329-350.

Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinc O (2008). Pubertal Development of Turkish Children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 21(10):951-961.

Skakkebaek NE, Toppari J, Söder O, Gordon CM, Divall S, Draznin M (2011). The exposure of fetuses and children to endocrine disrupting chemicals: a European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) and Pediatric Endocrine Society (PES) call to action statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(10):3056–3058.

Slama R, Cordier S (2010). Environmental contaminants and impacts on healthy and successful pregnancies. In:(Woodruff TJ, Janssen S, Guillette Jr LJ , Guidice LC eds.) *Environmental Impacts on Reproductive Health and Fertility*, pp. 125-144. Cambridge, Cambridge University Press

Srogi K (2007). Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 5(4):169-195.

Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y (2004). Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocrine Journal*, 51(2):165-169.

Tang N, Zhu ZQ (2003). Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 16(4):359-361.

Teede H, Deeks A, Moran L (2010). Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Medicine*, 8(1):41.

Tena-Sempere M (2010). Kisspeptin/GPR54 system as potential target for endocrine disruption of reproductive development and function. *International Journal of Andrology*, 33(2):360-367.

Thomsen C, Haug LS, Stigum H, Froshaug M, Broadwell SL, Becher G (2010a). Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated biphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation. *Environmental Science and Technology*, 44(24):9550-9556.

Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, Shioda T, Soto AM, vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33(3):378-455.

Vokel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. *Chemical Research in Toxicology*, 15(10):1281-1287.

WHO (2011). *Pharmaceuticals in drinking-water*. Geneva, World Health Organization.

WHO/UNEP (2012.). *State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012*  
An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO ISBN: 978 92 4 150503 1

Windham GC, Waller K, Anderson M, Fenster L, Mendola P, Swan S (2003). Chlorination by-products in drinking water and menstrual cycle function. *Environmental Health Perspectives*, 111(7):935-941; discussion A409.

## **9. Životopis**

### **Osobni podaci:**

Ime i prezime: Tinamarel Mandić

Datum i godina rođenja: 29.11.1991.

Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

Adresa: 3. Kozari put 79, 10 000 Zagreb

Telefon: 0989100900

E-mail: tinamaremandic@yahoo.com

Državljanstvo: Hrvatsko

Narodnost: Hrvatica

Roditelji: Ivan i Ankica Nedić

### **Školovanje:**

2010.-2016. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2006.-2010. XV. gimnazija, Zagreb

1998.-2006. Osnovna škola dr. Vinka Žganca, Zagreb

### **Strani jezici:**

Engleski jezik: stupanj C2.b čitanje, pisanje, govor: izvrsno

Njemački jezik: stupanj B1.a čitanje, pisanje, govor:osnovno

### **Znanja i vještine:**

Tehničke sposobnosti: Vrlo dobro poznavanje Microsoft office paketa

Vozačka dozvola: B kategorije

### **Dodatne informacije:**

1. Nagrađena Dekanovom nagradom za postignuti uspjeh u akademskoj godini 2010./2011.



2. Demonstratura na Katedri za anatomiju, Medicinskog fakulteta u Zagrebu 2011.-2013.
3. Član Studentske pedijatrijske sekcije Medicinskog fakulteta u Zagrebu 2013.-2016.
4. Sudjelovala na kongresu Hrvatska proljetna pedijatrijska škola 2015. godine u Splitu.
5. Sudjelovala u programu razmjene studenata 2015. godine u Hamburgu na Sveučilišnoj klinici Eppendorf, stručna praksa na odjelu ginekologije.
6. Sudjelovala na kongresu Hrvatska proljetna pedijatrijska škola 2016. godine u Splitu.
7. Sudjelovala na kongresu Europske škole socijalne pedijatrije 'Dijete u gradu' 2016. godine u Zagrebu.